

学位論文内容の要約

**Tau accumulation in the nucleus accumbens in
tangle-predominant dementia**

(Tangle-predominant dementia の側坐核における
異常リン酸化タウの病理学的検討)

Ito Kawakami

河上 緒

Psychiatry

Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学大学院医学研究科 精神医学専攻

(Doctoral Supervisor : Yoshio Hirayasu, Professor)

(指導教員 : 平安良雄教授)

学位論文内容の要約

Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia

(Tangle-predominant dementia の側坐核における
異常リン酸化タウの病理学的検討)

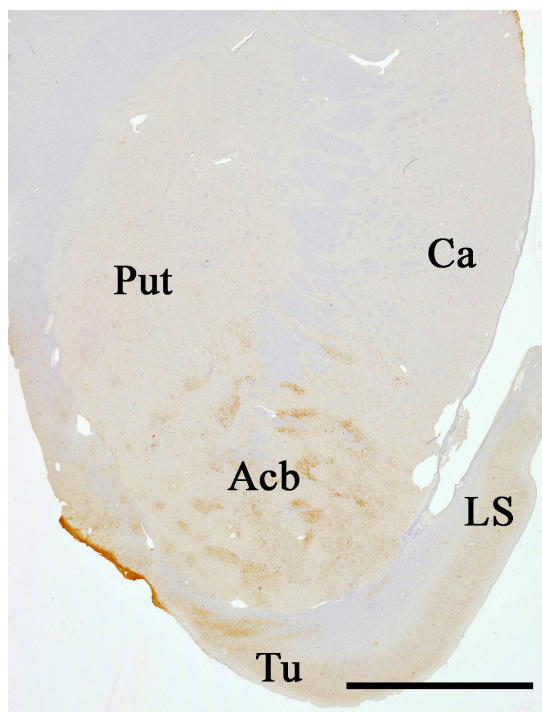
<http://dx.doi.org/10.1186/2051-5960-2-40>

1. 序論

超高齢化社会である我が国では、認知症の患者数が近年増加の一途を辿り、その病態機序の解明は非常に重要な課題である。認知症の原因疾患は多種多様であり、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) やレビー小体型認知症などの神経変性疾患と脳血管性認知症などが挙げられる。神経変性疾患では、近年、タウ蛋白や α -シヌクレイン蛋白などの病因蛋白が次々と発見され、それが家族性発病例の遺伝子異常と関連づけられて、病態や病理機序についての理解、疾患分類・病理診断基準の精度の向上に結びついてきた。

AD では、老人斑と神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle: NFT) の出現が病理診断上、必須の条件であるが、辺縁系に高度の NFT が出現する一方、老人斑はほとんどみられない認知症が、1992 年 Ulrich et al.によって初めて報告された (Ulrich et al., 1992)。この疾患は、tangle-predominant dementia (TPD) と呼ばれ、AD の珍しい亜系として、注目を集めた。TPD は、85 歳以上の超高齢者にみられる変性疾患であり、AD 同様、3+4 リピータウオパチーであるとする報告が多い。TPD の NFT 形成は、Braak らが AD のタウ病変の進展形式として提唱した、経嗅内野から嗅内野、海馬領域、大脳皮質と病変が段階的に波及する、NFT stage に沿って、タウ病変が進展するとされるが、TPD に特徴的な所見として、病変は海馬領域に限られ、側副溝を超えた側頭葉新皮質にはほとんど存在しないことが挙げられる。さらに、TPD の皮質下領域の病変に関しては、AD と同様であるとの見解から、報告数は非常に少なく、過去の報告では、マイネルト基底核、黒質、青斑核において少数の NFT が出現するという指摘にとどまっていた (Jellinger et al., 2007)。緩徐進行性で軽度認知機能障害の状態が長期間持続するという TPD の臨床的特徴から、最終的には高度の認知障害を呈する AD と比較検討され、病態機序に迫る研究がなされてきた (Ikeda et al., 1997; Janocko et al., 2012)。し

かし、症例数が少なく、死後の病理検査でのみ診断がつくという疾患の特徴から、報告例は限られており、TPD の病理機序は十分に解明されていなかった。



側坐核 (TPD 症例) の弱拡大写真 (AT8 染色)

Ca: 尾状核, Put: 被核, Acb: 側坐核, Tu: 嗅結節, LS: 外側中隔核

側坐核に AT8 抗体の淡い陽性像を認める。Scale bars, 1cm.

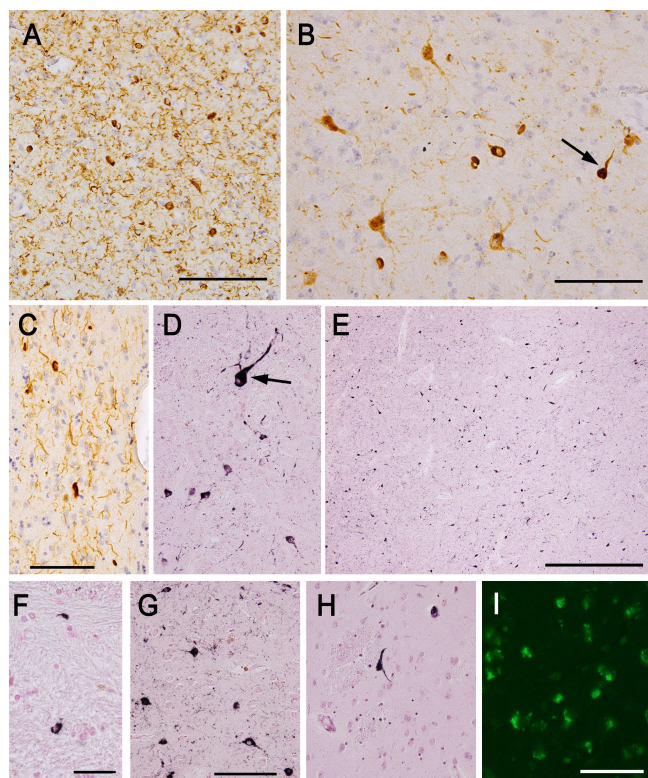
側坐核は、解剖学的に尾状核頭と被殻前部が透明中隔で接する場所に位置し、嗅結節の一部とともに腹側線条体を形成する神経核である。海馬-海馬支脚や中脳腹側被蓋野から入力を受け、中脳辺縁系ドーパミン系路を構成している。近年、側坐核の機能異常によって中脳腹側被蓋野からドーパミンの異常放出が生じ、精神症状が発現するという仮説が提唱され、統合失調症を始めとする精神疾患において、側坐核はきわめて重要な部位と考えられている (Grace et al., 2000)。

本研究では、TPD の側坐核における高度のタウ異常蓄積に着目し、その蓄積の免疫組織化学的、生化学的特徴を明らかにした。さらに、TPD 症例では精神症状として妄想を呈する症例が多くみられたことから、TPD 群を AD 群および認知症を持たない正常高齢者群と比較検討し、側坐核病変と妄想との関連についても考察を深めた。

2. 実験方法

当施設の TPD 群 7 症例, AD 群 22 症例, 明らかな認知症や神経疾患を認めない正常高齢者群 11 症例の剖検脳を用いて検討した。ヘマトキシリン・エオジン染色, クリューバ・バレラ染色, ガリアス・ブラック染色, メセナミン銀染色をなどの一般的な神経病理学的評価に加えて、側坐核と中隔核を含む腹側線条体部, 海馬, 海馬傍回 (嗅内野・移行嗅内野), 側頭葉新皮質を含む側頭葉内側部に対し, AT8, AP422, PHF-1, MC1 抗体などによる各種タウの免疫染色を行った。また, マイネルト基底核, 扁桃核, 中脳においてもタウ染色にて評価した。側坐核, および側頭葉内側部に対し, チオフラビン S 染色による蛍光染色や, AT8 抗体による免疫電顕による評価も行った。さらに, TPD3 例および AD3 例の側坐核と海馬傍回を使用し, ウェスタンブロッティング解析を行い, タウのバンドパターンを評価した。

3. 結果



TPD の側坐核におけるタウ蓄積.

A: AP422 抗体, B: PHF-1 抗体, C: MC1 抗体, D-G: AT8 抗体, H: GB 染色, I: チオフラビン S 染色による染色結果を示す.

A, B, C, I: 4%PFA 凍結脳切片 (30mm), D, E, F, G, H: パラフィン切片 (10mm)

Scale bars, A: 200 μ m, B, C, D, G, I: 100 μ m, E: 500 μ m, F: 25 μ m.

線維変化とは異なっていた. TPD および AD の側坐核、海馬傍回脳組織におけるタウのウェスタンブロッティング解析では、3+4 リピートのアイソフォームを確認した. さらに、TPD 症例では、妄想を 7 例中 6 例に認め、AD 群と正常高齢者群を加えた検討においても、側坐核タウ病変と妄想との関連を確認した.

4. 考察

本研究により、TPD の側坐核ではタウが異常蓄積することが判明し、TPD の側坐核病変は、海馬領域のタウ病変と同様の起源を持つことが示唆された. TPD では海馬-海馬支脚が、海馬傍回よりも高密度に病変形成が認められたことから、海馬-海馬支脚から線維連絡を経て、側坐核へ病変が波及したものと考えられた. これらの結果は、変性蛋白はプリオン病のように神経回路に沿って伝播するという仮説 (Hasegawa M et al., 2014) を支持する結果であった. さらに、TPD の側坐核における線維形成の乏しい未熟なタウ蓄積が、精神症状の発現に関与した可能性があると考えられた.

抗タウ抗体を用いた免疫組織染色では、全 TPD 例の側坐核において、神経細胞内および神経突起内にタウ陽性構造を多数認めた. 海馬の神経原線維変化と異なり、側坐核神経細胞では線維化が未熟な pre-tangle が多く、中型および大型神経細胞の両方に蓄積を認めた. ガリアス・ブランク染色では陰性-弱陽性であった. さらに、チオフラビン S 染色では、明確な細胞体内の NFT はほとんど認められず、免疫電顕では、神経細胞内に、線維性構造に乏しい顆粒状の構造や束状の短い線維構造が陽性を示し、これらの所見はいずれも高密度で長径の paired helical filament (PHF) を有する、海馬領域の神経原

引用文献

Grace AA (2000) Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev*, 31, 330–341.

Hasegawa M, Watanabe S, Kondo H, Akiyama H, Mann DM, Saito Y, Murayama (2014) 3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 127, 303–305.

Ikeda K, Akiyama H, Arai T, Sahara N, Mori H, Usami M, Sakata M, Mizutani T, Wakabayashi K, Takahashi H (1997) A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon2 allele. *Ann Neurol*, 41, 693–695.

Janocko NJ, Brodersen KA, Soto-Ortolaza AI, Ross OA, Liesinger AM, Duara R, Graff-Radford NR, Dickson DW, Murray ME (2012) Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease differ significantly from neurofibrillary tangle-predominant dementia. *Acta Neuropathol*, 124, 681–692.

Jellinger KA, Attems J (2007) Neurofibrillary tangle-predominant dementia: comparison with classical Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*, 113, 107–117.

Ulrich J, Spillantini MG, Goedert M, Dukas L, Staehelin HB (1992) Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in subset of patients with senile dementia. *Neurodegeneration*, 1, 257–284.

論文目録

I 主論文

Kawakami I, Hasegawa M, Arai T, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Aoki N, Katsuse O, Higashi S, Hosokawa M, Hirayasu Y, Akiyama H.

Tau accumulation in the nucleus accumbens in tangle-predominant dementia.

Acta Neuropathol Commun. Vol. 2, No. 1, 40. (Epub). 2014 Apr.

doi:10.1186/2051-5960-2-40

III 参考論文

1. Kawakami I, Katsuse O, Aoki N, Togo T, Suzuki K, Isojima D, Kondo D, Iseki E, Kosaka K, Akiyama H, Hirayasu Y.

Autopsy case of concurrent Huntington's disease and neurofibromatosis type 1.

Psychogeriatrics. Vol. 14, No. 1, Page 81-6. 2014 Mar.

2. Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Kondo H, Shimomura Y, Haga C, Aoki N, Hasegawa M, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Ishizu H, Terada S, Onaya M, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Akiyama H, Mizusawa H.

Pathological features of FTL-D-FUS in a Japanese population: analyses of nine cases.

J Neurol Sci. Vol. 335, No. 1-2, Page 89-95. 2013 Dec.

3. Aoki N, Higashi S, Kawakami I, Kobayashi Z, Hosokawa M, Katsuse O, Togo T, Hirayasu Y, Akiyama H.

Localization of Fused in Sarcoma (FUS) Protein to the Post Synaptic Density in the Brain.

Acta Neuropathol. Vol. 124, No. 3, Page 383- 94, 2012 Sep.

4. 河上緒, 新里和弘, 新井哲明, 大島健一, 安野みどり, 湯本洋介, 小幡菜々子, 新井誠, 糸川昌成, 後藤順, 市川弥生子, 平安良雄, 岡崎祐士, 秋山治彦.

32歳で発症した舞踏病様不随意運動を伴う前頭側頭型認知症の一例.

老年精神医学雑誌. 第23巻第9号, 1812頁～1814頁, 平成24年9月発行.